

Geneva Exchange Dec. 5 1927 Lane Medical
UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
POLICLINIQUE MÉDICALE — DIRECTEUR : PROF. DR G. HUMBERT

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PAR LE BISMUTH

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Arnold WYRSCH

(Nidwald)

Ancien interne-assistant à la Clinique et Policlinique dermatologique de l'Hôpital Cantonal

Ancien interne à la Clinique thérapeutique de l'Hôpital Cantonal

Premier assistant à la Policlinique médicale de l'Université de Genève

GENÈVE

IMPRIMERIE DU COMMERCE, BOULEVARD CARL-VOGT, 79

1925

Thèse N° 1170

ESSAI
DE
TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE
PAR LE BISMUTH

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Arnold WYRSCH

(Nidwald)

Ancien interne-assistant à la Clinique et Policlinique dermatologique de l'Hôpital Cantonal
Ancien interne à la Clinique thérapeutique de l'Hôpital Cantonal
Premier assistant à la Policlinique médicale de l'Université de Genève

GENÈVE

IMPRIMERIE DU COMMERCE, BOULEVARD CARL-VOGT, 79

1925

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le Prof. G. Humbert, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 31 août 1925.

Le Doyen :

H. CRISTIANI.

A MES MAITRES

M. le Professeur H. Oltramare

M. le Professeur A. Mayor

M. le Professeur G. Humbert

*Hommage de respectueuse
estime et de vive reconnaissance.*

Au début de ce travail, je tiens à exprimer ici mes remerciements à Monsieur le Professeur G. HUMBERT, Directeur de la Polyclinique médicale de l'Université de Genève, pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner pendant le stage que nous avons eu le privilège de faire dans son service.

INTRODUCTION

Il n'est guère de médication moderne qui n'ait donné jour à d'aussi nombreux travaux que la bismuthothérapie. Tombé dans un injuste oubli depuis le travail de BALZER (1), le bismuth a été réintroduit en août 1921 dans l'arsenal antisyphilitique par MM. R. SAZERAC et C. LEVADITI (2) et il y occupe actuellement une place égale, pour ne pas dire prépondérante, à celles que détenaient ses aînés: le mercure et l'arsenic.

Les recherches expérimentales de MM. R. Sazerac et C. Levaditi sur l'action tréponémicide du bismuth ont eu comme point de départ les travaux, interrompus par la grande guerre, de B. SAUTON et E. ROBERT (3). Ces auteurs, étudiant l'action du bismuth dans la spirillose des poules (*spirochaeta gallinarum*), lui avaient reconnu une action nettement préventive et une action curative dans un certain degré. Les résultats encourageants qu'ils obtinrent leur firent, déjà alors, entrevoir une action analogue dans la fièvre récurrente et la syphilis.

Depuis 1921, d'innombrables chercheurs ont fouillé ce vaste champ qu'est rapidement devenue la bismuthothérapie antisyphilitique, dont M. C. Levaditi donna en 1924, un aperçu très complet (4).

Aussi, avons-nous saisi avec empressement l'idée que nous suggéra, en juin 1924, notre maître M. G. HUMBERT, Professeur de Policlinique médicale à l'Université de Genève, d'étudier l'action du bismuth dans la tuberculose.

BISMUTH ET TUBERCULOSE

B. SAUTON, le premier, étudia in vitro l'action du bismuth sur le bacille de Koch (5). Utilisant pour ses expériences un milieu nutritif chimiquement défini (6), cet auteur avait constaté « qu'une faible proportion de bismuth retarde ou empêche la culture du bacille tuberculeux » et que « la dose de $\frac{1}{150\ 000}$ e de bismuth suffit à arrêter complètement toute végétation, quand on l'ajoute, après huit ou dix jours, dans le milieu nutritif ». Remarquant ensuite que le pouvoir antiseptique du bismuth pour le bacille de Koch est cependant très inférieur à celui des sels d'or et d'argent (7), Sauton en conclut que ces derniers, très actifs in vitro, sont inefficaces dans l'organisme animal « où, réduits, insolubilisés, ils n'atteignent pas le bacille » ; tandis qu'au contraire « les sels de bismuth circulent à l'état soluble dans l'organisme ».

Cette action bacillicide in vitro étant établie, l'auteur se proposait de l'étudier cliniquement, lorsque la guerre interrompit prématurément ses recherches.

Les premières observations cliniques de bismuthothérapie dans la tuberculose ont été publiées, à notre connaissance, en mai 1922 (8) par le Dr D. GOURFEIN, Professeur de Clinique ophtalmologique à l'Université de Genève. Un malade atteint d'une double irido-cyclite grave, à marche progressive et rapide d'origine probablement tuberculeuse (Wassermann —, cicatrice de fistule sus-claviculaire droite, affaissement de l'hémithorax gauche, luminosité relative des plages pulmonaires) fut soumis, après des médications aussi variées qu'inefficaces, à des injections intramusculaires de tartrobismuthate de potassium et de sodium. L'amélioration fût très forte déjà après la 2^{me} injection ; après 6 injections le malade quittait la clinique guéri, et, aux

dernières nouvelles, avait repris son métier d'horloger. Un second malade, également atteint d'une double irido-cyclite grave, datant de plus d'un an, fût traité de la même façon avec un succès rapide. Là aussi, l'examen clinique et radiographique montrait qu'il s'agissait d'une affection oculaire probablement d'origine bacillaire. M. le Professeur Gourfein cite ainsi 6 cas traités qui lui donnèrent les mêmes résultats excellents et conclut que « l'action favorable des sels de bismuth dans ces six cas ne laisse aucun doute ». L'auteur fait cependant la prudente réserve que dans les observations présentées l'origine bacillaire de l'affection oculaire, bien que cliniquement certaine, n'a pas été scientifiquement démontrée et que « seule l'expérience in vitro, et sur des animaux sensibles à l'infection tuberculeuse peut nous donner la certitude que nous avons affaire à la tuberculose et nous permettre de nous faire une idée de l'action de telle ou telle substance sur la tuberculose ».

Dès février 1922, M. le Professeur Gourfein reprend ses expériences — publiées en janvier 1925 (9) — et traite par les sels de bismuth 28 lapins injectés par l'inoculation dans l'iris d'une culture de bacilles de Koch. Ses conclusions peuvent se résumer ainsi :

1^o « Le traitement par les sels de bismuth a retardé la marche envahissante de la tuberculose chez tous les lapins injectés et a eu un effet curatif chez quelques-uns ».

2^o « Chez les lapins témoins, injectés par l'inoculation de la même culture et non traités, la tuberculose a toujours eu une évolution plus rapide et plus grave ».

En novembre 1922, MM. M. PERRIN et G. DUCAS publient les résultats qu'ils obtinrent en utilisant les sels de Bi chez 4 tuberculeuses pulmonaires (10), « tentatives légitimées par l'innocuité reconnue des sels et par les expériences in vitro de Sauton ». Ils emploient le luatol (3 cas) et le rubyl (1 cas), à raison de deux séries de 10 injections chacune, avec un intervalle de 15 jours. Les auteurs résument leurs constatations en ces termes :

1^o l'état général n'a souffert aucunement du traitement, le poids est resté constant chez toutes ;

2^o l'action ne s'est fait sentir ni sur la température ni sur le pouls ;

3^o le bismuth a été sans action sur la quantité des urines ;

4^o la quantité de salive émise en 24 heures est restée à peu près constante ;

5^o la quantité des crachats d'origine bronchique ou pulmonaire a diminué dans de notables proportions chez trois de nos malades : de 15 à 9 cm³ (obs. I), de 22 à 15 cm³ (obs. II), de 71 à 55 cm³ (obs. IV) ;

6^o chez les quatre, après lavages répétés des crachats, nous avons trouvé le bismuth dans les sécrétions des voies respiratoires et les produits de la fonte pulmonaire (avec le réactif iodoquinique de Démelin).

MM. Perrin et Ducas concluent en laissant espérer qu'un traitement plus prolongé « permettra peut-être d'obtenir des résultats plus appréciables sur l'évolution de la maladie, surtout dans les formes moins graves ».

En septembre 1924 paraît un article du Dr W. LANZ, de Montana, intitulé : « Le bismuth dans le traitement de la tuberculose », traitant principalement des applications de la bismuthothérapie dans les fistules tuberculeuses et la tuberculose osseuse, tant au point de vue thérapeutique que diagnostique. L'auteur consacre en outre un chapitre sur ses « essais de bismuthothérapie chez les tuberculeux pulmonaires ». Il nous paraît intéressant d'en relever les traits principaux :

« Récemment, j'essayai de traiter aussi des tuberculeux pulmonaires par des injections de bismuth. Une prudence toute particulière s'impose, ici, dans le choix des malades. On court moins de risques de produire des réactions dans les formes progressives, mais où les lésions ont tendance à se scléroser. D'autre part, ces cas guérissent aussi par la climatothérapie, la cure de repos, etc. et l'on ne peut ainsi affirmer l'action du médicament. Ce sont précisément de

pareils cas qui ont été souvent considérés comme « brillants résultats », obtenus par telle ou telle médication antituberculeuse... Or, le succès d'un médicament antituberculeux doit être démontré aussi péremptoirement dans les cas chez lesquels le traitement habituel, climat, cure de repos et le grand facteur « temps », n'a donné aucun résultat. Je ne puis encore, à l'heure actuelle, communiquer aucune expérience personnelle sur l'action du bismuth dans la tuberculose pulmonaire ».

L'auteur termine en invitant ses confrères à pousser plus en avant les recherches sur l'action du bismuth dans la tuberculose pulmonaire. Cet article est, à notre connaissance, le dernier qui ait paru à ce sujet.

I. OBSERVATIONS CLINIQUES

Nos essais de traitement de la tuberculose pulmonnaire par les injections de bismuth se répartissent, de juillet 1924 à juillet 1925, sur

1^o les malades de la Policlinique médicale de l'Université de Genève;

2^o les malades hospitalisés à l'Hôpital Cantonal dans le service de notre Maître, M. le Professeur G. Humbert¹.

3^o quelques malades que voulut bien nous confier — ce dont nous lui sommes reconnaissant — M. le Dr de Peyer, médecin du dispensaire antituberculeux de l'Avenue du Mail.

Voulant réunir le plus d'observations possible, tout « choix de malades » a été délibérément exclu de notre étude. En procédant de cette sorte, nous évitions sans doute le reproche de ne vouloir traiter que les cas relativement favorables, susceptibles d'être améliorés par la thérapeutique ordinaire, mais d'autre part, nous courions le risque de ne pouvoir tirer des conclusions quelque peu valables du fait du nombre trop restreint de « cas » semblables.

Pour y remédier, nous avons estimé que le facteur « durée du traitement » pouvait jouer un rôle largement compensateur. Il n'est pas sans intérêt, en effet, et cela même si le traitement ne paraît pas avoir d'effet immédiat sur l'évolution de l'affection, de poursuivre une médication pendant plusieurs mois, et d'en noter l'action, quelle qu'elle soit.

D'autre part, il nous a paru également intéressant de tenter, dans un nombre très limité de cas malheureusement, la bismuthothérapie au point de vue prophylactique (cas suspects de tuberculose).

¹ Nous tenons à remercier sincèrement nos collègues internes M. le Dr Thévenod et M^{lle} Dr Tcherniak, pour l'obligeance avec laquelle ils ont facilité nos recherches chez les malades de leurs salles.

Enfin, lorsque le malade voulut bien s'y prêter, nous avons eu l'occasion d'intensifier le traitement bismuthique dans quelques cas, ce qui nous a permis de constater, en général, la parfaite tolérance au bismuth.

Pour nos essais de bismuthothérapie nous avons choisi :

1^o *l'administration par voie intraveineuse* — ce mode peut paraître a priori quelque peu paradoxal, étant donné la chronicité de l'affection et l'action très passagère de la médication intraveineuse, et il semble, au contraire, qu'une action lente, mais continue, soit plus adéquate. Nous estimons cependant qu'étant donné l'action bacillicide in vitro du bismuth, il est logique de supposer une action directe de ce médicament introduit par voie sanguine et mis en contact avec le parenchyme pulmonaire.

2^o *Les formes*, soluble — permettant l'absorption rapide et complète du bismuth métal,

colloïdale — ayant sur la précédente l'avantage d'être moins toxique.

Administré sous ces deux formes — et spécialement la la seconde — en injections intraveineuses (12) — élimination massive et rapide du bismuth, terminée quatre jours après l'injection, apparition dans l'urine un quart d'heure après l'injection — on peut prétendre à une action immédiate du bismuth métal, à doses faibles, mais entièrement utilisées, offrant en outre l'avantage d'être mises immédiatement en contact avec les protéines organiques.

Après avoir essayé :

le sigmuth — tartro-bismuthate de sodium et de potassium, en solution soufrée, renfermant 0 gr. 05 de bi-métal par ampoule, et

le bismuthion — forme colloïdale en ampoule de 3 cm³ (teneur en bi-métal non indiquée sur le prospectus), nous nous sommes principalement occupés du

bismuthoïdol — forme colloïdale en milieu glycosé, renfermant 0 gr. 008 de bi-métal par ampoule.

Les points suivants ont fait l'objet de nos recherches :

- tolérance au bismuth ;
- poids, température ;
- modifications du status pulmonaire ;
- analyse bactériologique des expectorations.

SIGMUTH

M... Augusta, 19 ans. Diagnostic : tuberculose pulmonaire fibreuse unilatérale. Début de l'affection : 1918. Fait un séjour de 4 ans à Leysin (mai 1918 à octobre 1922). B. K. +. Nombreuses poussées fébriles. Essai infructueux de pneumothorax artificiel. Se présente pour la première fois à la Polyclinique médicale le 8 septembre 1922 : cav. sommet gauche. B. K. +. La radioscopie montre, en outre, une très forte rétraction de l'hémithorax gauche, une infiltration descendant jusqu'à la base et un hémidiaphragme gauche peu mobile.

Etat général bon, bien que la malade tousse depuis plusieurs semaines. Pas de température.

Le 20 mai 1924, revient d'un séjour de 4 mois à Montana, où depuis 1 1/2 mois l'on n'aurait plus trouvé de bacilles. Etat général bon. A cette date : râles disséminés à la base gauche.

Reçoit du 10 juin au 27 juin 1924, 6 injections intra-veineuses de sigmuth :

10 juin : 1^{re} injection 1 cm³ — choc dentaire 3 minutes après.

13 juin : Le soir même de la première injection, aurait eu de la dysphagie ; les névralgies dentaires ont persisté jusqu'au lendemain. 2^{me} injection $\frac{3}{10}$ cm³ — sans choc dentaire.

17 juin : 3^{me} injection $\frac{8}{10}$ cm³ — suivie d'un choc dentaire, passager, 3 minutes après.

20 juin : 4^{me} injection 1 cm³ — suivie d'un choc dentaire, supportable, 3 minutes après.

24 juin : 5^{me} injection 1 cm³ — suivie d'un choc dentaire plus douloureux que le dernier.

27 juil : 6^{me} injection 1 cm³ — suivie de choc dentaire. Les névralgies dentaires persistent deux jours pleins.

La malade refusant de nouvelles injections fut traitée dès lors avec le Bismuthoïdol. Dentition parfaite. Pas d'albu-minurie.

Le nombre trop restreint d'injections ne permet pas d'autres conclusions.

BISMUTHION

W... Marie, 34 ans. Mariée. Diagnostic : tuberculose pulmonaire fibrocaséuse unilatérale. Le début de l'affection remonte environ à 1918. Pas de détails précis. Le 8 octobre 1924, se présente à la Policlinique médicale pour examen pulmonaire (grossesse de 4 1/2 mois).

Etat général satisfaisant, bien qu'asthénie, fatigue rapide, dyspnée d'effort, anorexie. Toux et expectoration modérées. Température subfébrile. B. K. +. L'examen clinique présentant une atteinte sérieuse du poumon droit (spélonques multiples), l'abortus médical est conseillé.

Revient le 20 février 1925 : l'intervention a été bien supportée. Actuellement, l'état subjectif est meilleur. B. K. toujours +. La radioscopie confirme l'existence de cavernes multiples au sommet droit avec opacité du lobe inférieur. Rien à gauche.

La malade reçut du 20 février au 20 mars 1925, 8 injections intraveineuses de bismuthion, à raison de 2 injections par semaine :

20 février	1 ^{re} inj. 3 cm ³ .
25 février	2 ^{me} » 3 1/2 »
28 février	3 ^{me} » 4 »
3 mars. — Alb.: traces.	4 ^{me} » 2 »
6 mars. — Urine du matin, alb.: 0 . . .	5 ^{me} » 2 »
	Urine du soir, alb.: traces.
10 mars. — Urine du matin, alb.: 0 . . .	6 ^{me} » 2 »
	Urine du soir, alb.: traces.

Accuse plus grande faiblesse depuis le début du traitement.

13 mars 7^{me} inj. 2 1/2 cm³.

20 mars. — Urine du matin, alb.: 0 . . . 8^{me} » 2 »

Immédiatement après la dernière injection: choc colloïdo-clasique. Malaise, dyspnée, vasodilatation marquée du visage. Pouls impalpable. La crise atteint d'emblée son maximum et dure quelques minutes. Rétablissement rapide.

Arrêt du traitement, motivé par ce « choc » plus que par l'albuminurie qui paraît être ici d'origine purement orthostatique.

Jamais on ne constata de liseré gingival.

BUSMUTHOIDOL

OBSERVATION I. — M... Augusta, (voir anamnèse à l'observation Sigmuth).

La malade reçoit 3 cures de bismuthoïdol, en injections intraveineuses:

1^{re} série — du 1^{er} juillet au 8 août 1294 -- 12 injections à raison de 2 cm³ tous les trois jours environ.

Jamais de choc dentaire, ni albuminurie, ni réaction fébrile. Poids resté stationnaire.

2^{me} série — du 26 septembre au 31 octobre 1924 — 10 injections, à raison de 2 cm³ tous les quatre jours en moyenne.

Jamais d'albuminurie. Léger choc dentaire après les 3 dernières injections, passager. Le poids de 49 kg. 500 le 23 juillet, est de 50 kg. 600 le 31 octobre.

3^{me} série — du 16 décembre 1924 au 3 février 1925 — 20 injections, à raison de 2 cm³ tous les trois jours en moyenne.

Les injections sont bien supportées; jamais de choc dentaire, ni réaction fébrile, ni albuminurie.

Poids stationnaire (50 kg. 400, le 8 janvier). A cette époque : B. K. O. Cobaye (sacrifié le 9 février) sans lésions tuberculeuses. Etat général bon. La malade travaille (vendeuse) depuis juin 1924.

La malade revient au mois de mars : pas de température, état général bon. Status pulmonaire stationnaire.

Du 3 mars au 3 avril, reçoit 10 injections de bismuthion, à raison de 2 cm³ tous les trois jours. Injections bien supportées. Pas de choc dentaire. Pas d'albuminurie.

Le 2 juin : 49 kg. Etat général bon. Status pulmonaire inchangée.

Le 18 juillet : 47 kg. 800. Bon état général. Râles humides au sommet gauche. Le 29 juillet B. K. +...

La malade est remise au bismuth — traitement encore en cours — et reçoit une injection de 2 cm³ de bismuthoïdol tous les trois jours. Après la 12^{me} injection, un nouvel examen des expectorations montre encore la présence de bacilles (4 septembre 1925).

Les injections sont toujours bien supportées, sans albuminurie.

Un fait notoire ressort de cette observation : la parfaite tolérance au bismuthoïdol — de même au bismuthion, dont il fut fait une série unique de 10 injections — sans incident quelconque. Mais, d'autre part, il faut relever le fait que le traitement bismuthique, même toléré et poursuivi pendant plusieurs mois, ne semble avoir aucune action sur le bacille de Koch et ne paraît pas modifier l'évolution de

l'affection tuberculeuse, plus ou moins torpide chez cette malade.

OBSERVATION II. — G... Adèle, 27 ans. Célibataire. Diagnostic : tuberculose fibro-caséuse bilatérale évolutive. Début de l'affection en mars 1924 : toux sèche, fatigue rapide, amaigrissement. En juillet : expectoration abondante, transpiration nocturne, température vespérale 38°, 39°. Séjour à l'Hôpital (service du Prof. Humbert) du 2 septembre au 17 octobre : cavernes bilatérales, confirmées par la radioscopie. Foyers de caséification bilatéraux. B. K. +.

Malgré son état précaire, la malade désirant rentrer chez elle, reçoit du 28 octobre au 24 décembre 1924, 18 injections de bismuthoïdol, à raison de 1 injection de 2 cm³ tous les trois jours environ.

Les injections sont toutes bien supportées. Jamais d'albuminurie, ni de réaction fébrile après les injections.

La malade, atteinte de laryngite dès fin novembre, mourut au début de janvier 1925.

Cette observation, prise au stade terminal de la tuberculose pulmonaire, ne permet qu'une constatation : la parfaite tolérance au bismuthoïdol.

OBSERVATION III. — F... Agathe, 24 ans. Célibataire. Diagnostic : tuberculose pulmonaire bilatérale à forme fibreuse. Début de l'affection : 1914, par des bronchites suspectes nécessitant de nombreux séjours dans différents hôpitaux et sanatoria. En 1918 : quelques crachats hémoptoïques ; en 1922 : hémoptysie. Au début d'octobre 1924 : B. K. très rares. Se présente à la Policlinique médicale fin octobre pour être surveillée.

A cette date : bon état général. Appétit excellent. 48 kg. 900. Température 0. Accuse seulement toux matinale sèche. A l'examen : submatité, vibrations augmentées et retentissement de la voix au sommet droit avec quelques craquements

dans la fosse sus-épineuse et expiration prolongée. La radioscopie montre une rétraction de l'hémithorax gauche et un voile uniforme des deux plages pulmonaires. Les deux sommets s'éclairent mal. Le 5 novembre 1924: 0 B. K. L'inoculation au cobaye fut positive.

La malade reçoit du 18 novembre au 19 décembre 1924, 13 injections de bismuthoïdol, à raison de 2 cm³ tous les deux jours.

Les injections sont bien supportées. Pas d'albuninurie, ni réaction thermique.

Le poids diminue graduellement :

31 octobre 48,900

26 novembre 47,400

10 décembre 47,200

19 décembre 46,500 bien que l'appétit et l'état général restent excellents.

Le 2 janvier 1925: B. K. +. Status pulmonaire non modifié. La malade quitte Genève.

La réapparition des bacilles dans les expectorations, dûe certainement à l'affection évoluant chez cette malade par poussées successives, semble infirmer l'action bacillicide du bismuth.

Parfaite tolérance au bismuthoïdol.

OBSERVATION IV. — K... Jean, 37 ans, marié. Diagnostic: tuberculose fibro-caséuse bilatérale évolutive. Le malade dont l'affection aurait débuté il y a un an par une forte hémoptysie, se présente à la Policlinique médicale le 10 novembre 1924, se plaignant « d'asthme ». Il dit avoir eu une petite hémoptysie.

Etat général médiocre : homme émacié, dyspnéique. T. 38. 3. Toux modérée, expectoration presque nulle. Matité des deux sommets avec râles humides sur toute l'étendue des deux poumons, râles à consonnance métallique au sommet gauche. La radioscopie révèle une médiastinite

adhésive bilatérale, la base gauche emphysémateuse, un chapelet de 3 cavernes à droite et 1 à gauche. B. K. +.

Le malade reçoit du 24 novembre 1924 au 2 février 1925, 20 injections bismuthoïdol, à raison de 2 cm³ tous les trois jours en moyenne.

Les injections sont bien supportées et le malade accuse une amélioration nette de son état général. Les crises asthmatiformes pour lesquelles il était venu nous consulter semblent s'amender — elles reprendront au début janvier.

Jamais on ne constata d'albuminurie, ni liseré gingival, ni choc dentaire. La température, prise régulièrement du 2 décembre au 21 mars, ne dépassa jamais 37,5 (sans autre médication).

Le poids augmenta :

3 décembre	48,600
17 » 	47,600
13 janvier	49
28 » 	49,800

Le malade, enfin, se sentit assez fort pour reprendre son travail à la machine vers le 20 décembre, pendant un mois.

Le traitement est interrompu le 2 février pour grippe fébrile avec congestion des bases. Subfébrile dès le 17 février, le malade revient le 23 mars, complètement afébrile mais très dyspnéique. La radio confirme l'évolution rapide de l'affection : nombreuses cavernes bilatérales. Meurt à l'Hôpital en avril.

Cette observation intéressante, soit par sa durée, soit par la courbe thermique régulièrement établie, permet de constater la tolérance parfaite de la médication chez un individu cependant très débilité. Mais aucune influence inhibitrice sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire, malgré un état général qui paraissait certainement amélioré au début du traitement.

OBSERVATION V. — F... Sophie. 28 ans. Mariée. Une fillette de 3 ans, bien portante. Diagnostic: légère atteinte sommet gauche (infiltration à évolution torpide). L'affection a débuté au commencement d'octobre 1924: température constamment subfébrile 37° 5 matin, 38° soir, perte de poids, fatigue, enrouement.

Le 17 octobre, on constate: submatité du sommet gauche avec expiration prolongée et retentissement de la voix; en avant et du même côté respiration saccadée. Pas de râles. Rien à droite. Pas de B. K. Le cobaye, inoculé le 21 octobre 1924, ne présente pas de lésions tuberculeuses. La radioscopie montre des plages claires, pas d'ombres trachéobronchiques, mais, par contre, un sommet gauche s'éclairant mal.

Traitée par des fortifiants et du fer, la malade, de 58 kg. 400 le 17 octobre, monte à 59 kg. 300 le 26 novembre. La température reste toujours subfébrile.

La malade reçoit, à titre préventif, deux cures de bis-muthoïdol :

1^{re} série — du 28 novembre 1924 au 5 janvier 1925 — 15 injections, à raison de 2 cm³ tous les trois jours en moyenne.

Tolérance parfaite. Jamais d'albuminurie. Aucune influence sur le poids :

17 octobre	59,300
22 décembre	58,300
5 janvier	57,800

Aucune modification du status pulmonaire.

Il semble par contre que la courbe thermique ait été favorablement influencée par le traitement: marquant, avant la cure régulièrement 36,6 le matin et 37,6 le soir, elle se stabilise, dès la 8^{me} injection, à 36,7 le matin et 37 le soir.

Le 16 janvier 1925: toujours pas de bacilles. Poids 57,700.

Les injections sont bien supportées. Les 5 dernières, de 5 cm³ chacune (0 gr. 020 bi-métal), de même: jamais de choc dentaire ni d'albuminurie. Le poids de 57 kg. 700

descend à 56,700 le 11 février. Une radioscopie pratiquée le 29 janvier ne révèle aucun changement.

Mais, de nouveau, on constate que la température semble se stabiliser à mesure que le traitement progresse : dès la 5^{me} injection (4 cm³) de 36,5 matin et 37 soir, elle restera cantonnée entre 36,4 et 36,8 jusqu'à la fin de la cure. Si minime qu'elle soit, la différence vaut cependant la peine d'être signalée.

Dès lors, tout traitement bismuthique est suspendu, la malade quittant Genève pour un séjour de montagne.

Cette observation — bien qu'un peu spéciale puisqu'il s'agit ici d'un essai de traitement préventif — montre encore la parfaite tolérance au bismuthoïdol, même à doses élevées. Cependant, on ne constate aucune modification de l'état général, ni du status pulmonaire ; seule la courbe thermique fut nettement influencée par le traitement.

OBSERVATION VI.— C... Auguste, 61 ans. Diagnostic : tuberculose fibro-caséreuse évolutive bilatérale. Le début, non précisé, remonte à plusieurs années. Le malade nous est adressé, fin novembre 1924, après un séjour d'un mois à l'Hôpital Cantonal de Lausanne.

A cette époque : asthénie marquée, émaciation prononcée, dyspnée d'effort. B. K. +. A l'examen : râles de tous calibres, à timbre métallique à la toux, dans la fosse sous-claviculaire gauche, descendant jusqu'au hile. Craquements à la toux au sommet droit. Subfébrile. La radioscopie confirme l'existence de cavernes multiples à gauche, l'opacité des deux sommets ; plages pulmonaires fortement infiltrées. Poids 62,200. Pas d'albuminurie.

Reçoit du 2 décembre 1924 au 19 janvier 1925 une première série de 20 injections bismuthoïdol, à raison de 2 cm³ tous les trois jours en moyenne.

Les injections sont bien supportées. Jamais d'albuminurie, pas de réaction fébrile.

Le 31 décembre, on constate un souffle cavitaire net au sommet droit.

Le poids descend graduellement :

13 décembre 1924	62
31 » 1924	61,800
7 janvier 1925	61,700
19 » 1925	61,500

Après un repos de 15 jours, seconde série de 14 injections, de 4 cm³ chacune, répétées tous les trois jours. Les injections sont aussi bien supportées ; à la 13^{me} traces d'albumine, plus marquées à la 14^{me}, le surlendemain. On suspend tout traitement.

D'ailleurs, l'asthénie va progressant, le poids tombe à 59,300, puis 57,300. Le status pulmonaire empire rapidement à droite, Le 12 mai, le malade revient pour la dernière fois : œdème des jambes, foie ptosé, tachycardie.

Si le bismuthoïdol paraît bien toléré à doses moyennes, il semble cependant ne plus l'être à doses fortes, chez un individu, il est vrai, fortement débilité. Aucune action sur l'évolution normale d'une tuberculose avancée.

OBSERVATION VII. — C... Emile, 37 ans. Marié. Diagnostic : tuberculose pulmonaire fibro-caséreuse évolutive bilatérale. L'affection a débuté en 1914 : dès lors bronchites chaque hiver, amaigrissement progressif. Se présente à la Policlinique médicale le 6 décembre 1924.

Etat général mauvais : dyspnée d'effort, émaciation prononcée, 53,900. A l'examen : sommet droit nettement cavitaire. Emphysème aux bases. B. K. +. La radioscopie confirme l'existence d'une chapelet de spélonques à droite ; les deux sommets sont opaques. Température subfébrile.

Le malade reçoit du 9 décembre au 19 décembre 1924 9 injections bismuthoïdol, à raison de 2 cm³ tous les deux jours.

Jamais d'albuminurie, ni choc dentaire. Aucune réaction thermique. Aucune influence sur l'état général.

Malgré le court traitement suivi, cette observation mérite d'être signalée par l'incident grave qui survint lors de la dernière injection.

Le 17 décembre : 5^{me} injection de 2 cm³. Aussitôt après le malade dit ressentir des douleurs abdominales qu'il compare à des coliques, passagères.

Le 19 décembre : 6^{me} injection de 2 cm³. Sitôt après l'injection, le malade accuse un malaise général se manifestant par une dyspnée intense, progressive, qui atteint son maximum au bout de 2 minutes. A ce moment-là : pouls imperceptible, visage vultueux, soif d'air. Le malade se sent « s'en aller ». La crise dure 4 minutes et est suivie d'une débâcle diarrhéique et de sueurs profuses.

Le malade meurt le 2 mars.

Bien que les douleurs abdominales ressenties lors de l'injection précédente eussent pû être interprétées comme un avertissement, rien ne laissait prévoir, à dose égale, et dans des circonstances tout à fait normales, ce choc intense. Il nous semble, rendus prudents par cette fâcheuse expérience, que les injections de colloïdes en doivent pas s'adresser à des individus par trop débilités. Nous nous hâtons d'ajouter que c'est le seul cas où nous avons rencontré un choc colloïdoclasique aussi grave parmi tous nos malades.

OBSERVATION VIII. — B... Christine, 24 ans, mariée. Luétique. Diagnostic : tuberculose pulmonaire fibreuse des deux sommets. Le début de l'affection remonte à mars 1922 : toux, crachats hémoptoïques. Râles fins et moyens au sommet gauche. En avril 1922 : B. K. +.

La malade se présente à nouveau au début décembre 1924 : bon état général, matité des 2 sommets, avec râles fins à gauche. B. K. : O. Le cobaye inoculé ne présente pas de lésions. La radioscopie montre une marbrure généralisée des deux plages, une opacité des deux sommets, surtout du gauche, et une traînée hilare à droite.

Reçoit du 10 décembre 1924 au 28 février 1925, 23 injections de bismuthoïdol, à raison de 2 cm³ tous les deux jours jusqu'au 28 janvier.

Les injections sont toutes bien supportées : jamais d'albuminurie, ni choc dentaire. Le status pulmonaire reste non modifiée. Le poids baisse graduellement :

27 décembre	47,200
12 janvier	46,600
20 février	45,800

Dès le 31 janvier, après la 18^{me} injection : grippe et angine fébrile — T. 37,3 — avec adénite sous-maxillaire, durant six jours.

Les 6 et 9 février : 2 injections de 2 cm³. Le 10 février : rechute de grippe — T. 38,3 — avec courbatures généralisées, terminée le 20 février.

Dès fin février, la malade ne revient plus.

OBSERVATION X. — L... Julia, 59 ans, veuve. Diagnostic bacillose fibreuse. Le début de l'affection remonte environ à 1914 : toux rebelle, bronchites successives. Le 30 décembre 1924, la malade se présente à la Policlinique médicale accusant une toux fréquente et de l'anorexie. En outre, on constate une petite fistule, croûteuse, du menton, accompagnée d'un ganglion sous-mentonnier dur et indolore (abcès froid probable), que la malade dit avoir depuis de nombreuses années.

Etat général bon. Submatité des deux sommets avec infiltration du sommet droit. Pas de température B. K. O. Inoculation au cobaye négative.

Reçoit du 17 janvier au 6 février 1925 : 10 injections bismuthoïdol, à raison de 2 cm³ tous les deux jours.

Pas de choc dentaire, jamais d'albuminurie. Aucune modification de la température, ni de la toux.

2^{me} série du 2 mars au 19 mars : 9 injections, à raison de 2 cm³ tous les trois jours, puis de 3 cm³. Immédiatement après la 4^{me} injection (3 cm³) : bouffées de chaleur accom-

pagnées d'un malaise général. deux jours après, une injection de 2 cm³, poussée lentement, est bien supportée, de même que les deux suivantes. On essaye à nouveau 3 cm³, poussés très lentement : choc colloïdoclasique manifeste, avec congestion du visage et dyspnée. La dernière injection, réduite à 2 cm³, donna de nouveau lieu à des phénomènes congestifs, bien qu'introduite très lentement, ce qui fit suspendre définitivement le traitement.

Pendant cette seconde série : pas de réaction thermique, ni de choc dentaire, ni d'albuminurie.

Il découle de cette observation une intolérance nette au bismuth colloïdal, dès que l'on s'écarte des doses faibles.

OBSERVATION X. — N... Marie, 24 ans. Célibataire. Diagnostic : tuberculose pulmonaire fibro-caséuse évolutive bilatérale. La malade, dont l'affection a débuté en mars 1922 par des crachats hémoptoïques, fièvre continue, asthénie, entre à l'Hôpital Cantonal le 29 décembre 1924 pour hémoptysie récente.

Etat général mauvais : asthénie et amaigrissement marqués (37 kg. 750). Légère cyanose des extrémités. Température subfébrile. Toux et expectoration abondante, B. K. +. La radioscopie confirme l'existence de cavernes bilatérales.

La malade reçoit :

Du 20 janvier au 16 février 1925 : 9 injections bismuthoïdol, à raison de 2 cm³ tous les trois jours en moyenne. — Les injections sont bien supportées. Jamais d'albuminurie. Aucune influence sur la toux, l'expectoration, la courbe de température, ni sur l'état subjectif.

Du 19 février au 20 mars : 6 injections bismuthoïdol, de 3, 4, 4, 5, 4, 4 cm³ chacune tous les trois jours environ. — Toutes furent bien supportées ; celle de 3 cm³ (= 0,040 Bi) seule produisit un léger choc dentaire, passager.

Jamais d'albuminurie. Aucune modification des symptômes objectifs et subjectifs.

Exitus le 20 mars 1925, par hémoptysie.

Ici s'affirme une fois de plus la tolérance parfaite au bismuthoïdol, même à doses élevées, mais aussi son action nulle dans la tuberculose pulmonaire arrivée à son dernier stade.

OBSERVATION XI. — P... Clara, 18 ans. Diagnostic : tuberculose pulmonaire fibro-caséreuse évolutive bilatérale. Début de l'affection : novembre 1922 (hémoptysie). Nombreuses bronchites. Entre à l'Hôpital Cantonal le 26 janvier 1925.

Etat général relativement satisfaisant, malgré une anémie marquée. Toux et expectoration modérées. B. K. +. La radioscopie confirme l'existence d'une caverne à gauche et d'un foyer extensif au sommet droit.

La malade reçoit du 28 janvier au 7 mars 12 injections de bismuthoïdol, à doses croissantes, tous les trois jours au début, puis à intervalles de quatre à cinq jours.

Les injections sont bien supportées jusqu'à la 10^{me} (5 cm³) qui fut suivie d'un léger choc dentaire, passager. La 11^{me} injection (4 cm³), faite quatre jours plus tard, produisit des névralgies dentaires qui persistent jusqu'au lendemain. La dernière injection (3 cm³), faite après un intervalle de cinq jours, provoqua un choc dentaire qui dura un quart d'heure, assez douloureuse pour motiver l'arrêt des injections.

Jamais d'albuminurie, ni liseré dentaire. Aucune réaction thermique. Aucune influence sur la toux, l'expectoration, ni sur l'évolution rapide de l'affection.

Exitus le 16 juillet, par pneumonie caséreuse.

OBSERVATION XII. — Z... Anna, 24 ans. Célibataire. Diagnostic : Tuberculose pulmonaire caverneuse unilatérale, à forme fibreuse. Début de l'affection : novembre 1924, par toux opiniâtre, amaigrissement progressif. A déjà séjourné deux mois dans un hôpital pour bronchite suspecte. Se présente à la Polyclinique médicale le 27 janvier 1925.

Etat général bon, malgré anémie et amaigrissement (42 kg. 900). A l'examen : sommet droit fibreux, ancien ; le

sommet gauche présente quelques râles humides à la toux. La radioscopie confirme l'existence d'une caverne à gauche, le sommet droit est voilé. B.K. +, peu nombreux.

La malade reçoit du 18 février au 27 mars 1925, 14 injections bismuthoïdol, à raison de 2 cm³, 3 cm³ et 4 cm³ tous les deux jours en moyenne.

Les injections sont bien supportées. A la 10^{me} injection (4 cm³), léger choc dentaire. De même à la 13^{me} (3 cm³). On suspend à ce moment le traitement pendant huit jours : fluxion dentaire suivie d'extraction d'un chicot.

Jamais d'albuminurie, ni liséré gingival. On arrête tout traitement le 27 mars. Aucune réaction thermique (température prise trois fois par jour). Aucune modification du status pulmonaire).

Par contre, fait notoire, l'appétit s'améliore au cours du traitement et il y a amélioration subjective nette.

Poids: 18 février	42 kg. 900
5 mars	43 » 700
31 »	45 »

La malade revient le 22 avril, se plaignant de fatigue et d'anorexie (43 kg. 800). Malgré une thérapeutique fortifiante, renouvelée à plusieurs reprises, le poids reste stationnaire :

2 mai.	43 kg. 900
2 juin.	43 » 700

C'est le seul cas où nous avons constaté une heureuse influence, sur l'état général, de la bismuthothérapie.

CONCLUSIONS

De l'examen comparatif des 13 cas traités — 1 par le bismuthion, 12 par le bismuthoïdol — il découle les constatations suivantes :

1° Le traitement bismuthique ne semble avoir aucune influence sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire ouverte.

2° Si le traitement bismuthique n'améliore pas le pronostic de la tuberculose pulmonaire ouverte, il ne paraît pas non plus l'aggraver. Il en résulte que l'on peut sans inconvénient l'appliquer chez des tuberculeux syphilitiques.

3° L'action bacillicide du bismuth paraît être nulle — réapparition des bacilles dans les expectorations (obs. I, III).

4° Le bismuth, bien toléré en général à doses moyennes, peut à doses fortes ou croissantes, causer

a) des chocs dentaires (obs. X, XI, XII),

b) des chocs colloïdoclasiques

légers (obs. bismuthion IX),

graves (obs. VII).

5° Jamais on ne constata d'albuminurie, ni de réaction thermique, dues au traitement.

Comme particularités individuelles, nous signalons :

1 cas — où le traitement, entrepris dans un but prophylactique, eut une influence nette sur la courbe thermique (obs. V) ;

1 cas — où il y eut une amélioration toute subjective, de *l'état général*.

Nous tenons à exprimer ici nos remerciements à M. le Prof. WIKI, chef des Travaux du Laboratoire de Thérapeutique, qui mit aimablement à notre disposition son Laboratoire, ainsi qu'à M. le Dr TOURNIER, son assistant, dont la collaboration nous fut précieuse.

Les autopsies de nos animaux et les examens histologiques furent faits obligeamment par MM. les assistants de M. le Prof. ASKANAZY, Directeur de l'Institut pathologique, ainsi que par M. le Dr HESS, ancien 1^{er} assistant, auxquels nous adressons aussi nos remerciements pour leur utile collaboration.

II. EXPÉRIMENTATION

Parallèlement à nos essais de bismuthothérapie dans la tuberculose pulmonaire humaine, nous entreprîmes dès novembre 1924 d'étudier l'action du bismuth dans la tuberculose inoculée au cobaye.

PREMIÈRE SÉRIE

5 cobayes, dont $\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ traités par injections intracardiaques} \\ \text{de Bismuthoïdol,} \\ 2 \text{ témoins,} \end{array} \right.$

sont inoculés le 31 octobre 1924 avec une culture récente de tuberculose humaine, *sous le péritoine*.

Cobaye 1. ♂. Reçoit du 3 novembre au 26 novembre, tous les trois jours en moyenne, une injection intracardiaque de $\frac{2}{10}$ cm³ de bismuthoïdol. Au total : 8 injections = 1,6 cm³ bismuthoïdol (= 0,064 Bi). Les injections sont bien supportées ; à la 9^{me} injection, l'animal se débattant meurt deux minutes après la piqure.

Variations de poids :

3 novembre.	600 gr.
19 décembre, après 5 injections .	630 »

Autopsie :

Ganglions inguinaux : légèrement tuméfiés.

Ganglions mésentériques : légèrement tuméfiés.

Grand épiploon : épaissi à l'insertion de l'estomac, adhérent au foie. A l'endroit épaissi : tuméfaction irrégulière (petite cerise) avec matière puriforme (B. K. + +). Ailleurs la mésentère présente un grand nombre de tubercules (tête d'épingle à une lentille) avec ci et là même matière puriforme.

Foie : sans altération macroscopique.

Rate : un peu augmentée de volume. A la coupe, petits

foyers grisâtres, plus petits qu'une tête d'épingle, entre les dessins des trabécules.

Reins : rouge foncé.

Thorax : beaucoup de sang liquide dans les cavités gauche et droite. A la pointe du cœur : petites cicatrices pigmentées, bleuâtres. Petite déchirure dans la paroi artérielle de l'oreillette, à quelques millimètres au-dessous de la bifurcation de l'artère pulmonaire.

Poumons : anémiés. Plèvre lisse. Ganglions du hile non tuméfiés. A droite : lobe inférieur présente à sa surface de petits loyers grisâtres (tête d'épingle).

Examen microscopique :

Grand épiploon, ganglions mésentériques, inguinaux : foyers circonscrits au centre nécrosé envahis par une masse de polynucléaires. Rares cellules géantes du type de Langhans, ne se trouvant qu'à la périphérie des foyers.

Poumons : disséminés dans le parenchyme, petits foyers consistant en une accumulation de lymphocytes ; dans quelques-uns, au centre, grandes cellules à noyaux vésiculaires,

Rate : bon nombre de follicules lymphatiques à petits centres germinatifs.

Cobaye 2. ♂. Reçoit du 3 novembre 1924 au 16 avril 1925, 46 injections intracardiaques de Bismuthoïdol. Total : $9 \text{ cm}^3 20 = 0 \text{ gr. } 0368 \text{ Bi}$. Les injections sont bien supportées.

Variations de poids

3 novembre 1924.		550 gr.
19 »	après 5 injections .	580 »
1 décembre	» 8 »	. 660 »
3 janvier 1925	» 14 »	. 755 »
3 février	» 21 »	. 795 »
24 »	» 29 »	. 740 »
23 mars	» 36 »	. 810 »
14 avril	» 44 »	. 775 »

Le traitement est arrêté dès le 16 avril.

10 juillet. 830 gr.

Sacrifié le 11 juillet.

Pas d'autopsie.

Cobaye 3. ♂. Reçoit du 3 novembre 1924 au 16 avril 1925, 45 injections intracardiaques de bismuthoïdol. Total: 9 cm³ = 0 gr. 0364 Bi. Les injections sont bien supportées.

Variations de poids:

3 novembre 1924	610 gr,
19 » après 5 injections .	630 »
1 décembre » 8 » .	700 »
3 janvier 1925 » 14 » .	850 »
3 février » 21 » .	865 »
24 » » 29 » .	825 »
23 mars » 36 » .	860 »
14 avril » 43 » .	820 »

Dès le 16 avril, arrêt du traitement.

10 Juillet. 590 gr.

Sacrifié le 11 Juillet.

Autopsie.

Ganglions inguinaux : légèrement tuméfiés à droite.

Ganglions mésentériques : légèrement tuméfiés.

Foie : sans attération macroscopique.

Rate : normale.

Reins : normaux.

Thorax : cavités libres, sans adhérences.

Poumon gauche : taches blanchâtres à la surface du lobe supérieur (grain de poivre) ; poumon droit : id. Ganglions du hile non tuméfiés.

Examen microscopique :

Poumons : en un point, petite zone en voie de nécrose, entourée d'une réaction lymphocytaire. Pas de cellules géantes. B. K. : 0.

Reins, rate, foie : normaux. B. K. : 0.

Témoins.

Variation de poids :

19 novembre 1924 .	N ^o 1, 835 gr.	N ^o 2, 780 gr.
1 décembre »	870 »	845 »
3 janvier 1925	925 »	960 »
3 février »	920 »	Mort le 2 fév.
24 » »	900 »	
23 mars »	885 »	
14 avril »	890 »	
10 juillet »	830 »	

Sacrifié le 11 juillet.

Autopsie :

Témoin No 2. ♂.

Ganglions inguinaux : non tuméfiés.

Testicules : tuméfiés, injectés, présentent plusieurs petits tubercules gris-jaunâtres.

Ganglions du grand épiploon : tuméfiés. A la coupe : matière caséuse.

Ganglions mésentériques : légèrement tuméfiés.

Rate, reins, poumons, foie : rien de particulier.

Examen microscopique :

Poumons, rate, foie, reins : pas de signes de tuberculose.

Testicules : ci et là petits amas lymphocytaires, entourant des petits centres fibreux contenant passablement de cellules épithéliales. Au centre des amas : B. K. +, rares.

Témoin No 1. ♀.

Ganglions inguinaux : non tuméfiés.

Ganglions mésentériques : non tuméfiés.

Ganglions du hile : non tuméfiés.

Foie, reins, rate et poumons : pas d'altération macroscopique.

Examen microscopique :

Foie, reins, rate : pas de signes de tuberculose.

Poumons: Dans la parenchyme, directement sous la plèvre, plusieurs amas lymphocytaires présentant, en leur centre, quelques cellules plus volumineuses à gros noyaux clairs. B. K. O. Pas de cellules géantes.

La longue survie du témoin N° 1 — 9 mois — et le fait qu'il ne présenta pas de signes d'infection tuberculeuse à l'autopsie, infirment considérablement la conclusion que l'on pourrait tirer a priori de l'examen des deux animaux traités. Il est fort probable que la culture inoculée, de faible virulence, produisit chez les quatre animaux une tuberculose très atténuée, encore nette peu après l'inoculation (cobaye mort accidentellement), mais qui guérit avec le temps.

De cette série nous ne pouvons donc émettre aucune conclusion, favorable ou non, à l'action du traitement par le bismuth.

DEUXIÈME SÉRIE

5 cobayes, dont $\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ traités par injections sous-cutanées} \\ \text{de Bismuthoïdol,} \\ 2 \text{ témoins,} \end{array} \right.$

sont inoculés le 10 décembre 1924 avec $\frac{2}{10}$ cm³ d'une culture de tuberculose humaine, sous la peau d'une cuisse.

Cobaye 1 ♂. Reçoit du 24 décembre 1925, tous les trois jours en moyenne, une injection sous-cutanée de $\frac{3}{10}$ cm³ de bismuthoïdol (= 0,0396 gr. Bi). Les injections sont bien supportées.

Variations de poids:

10 décembre 1924, lors de l'inoculation	310 gr.
24 » » avant le traitement.	390 »
13 janvier 1925, après 5 injections	445 »

14 février 1925, après 12 injections	. 495 gr.
11 mars » » 19 » . .	535 »
23 » » » 23 » . .	560 »
14 avril » » 33 » . .	570 »

Dès lors, n'est plus traité.

Sacrifié le 22 juillet 1925.

Autopsie :

Ganglions inguinaux : légèrement tuméfiés.

» mésentériques : » »

Foie, rate, reins : normaux.

Poumons : nodules blancs, de la grosseur d'une tête d'épingle, disséminés partout.

Examen microscopique :

Ganglions : au milieu du tissu lymphatique plusieurs nodules serrés les uns contre les autres, consistant en tissu fibreux, lâche au centre, plus dense à la périphérie. Quelques-uns présentent à leur centre quelques grosses cellules à noyaux clairs, volumineux. Dans une coupe : un nodule bien circonscrit, à cellules épithéloïdes à noyaux pâles ; dans une autre : deux cellules géantes, arrondies, entourées de cellules épithéloïdes.

Reins, rate, foie : rien de particulier.

Poumons : au milieu du parenchyme, plusieurs amas lymphocytaires, assez nettement délimités. Pas de cellules géantes.

Cobaye 2. ♂. Reçoit du 24 décembre 1924 au 14 avril 1925, même traitement que le précédent = 33 injections bismuthoïdol (= 0,0336 Bi). Injections bien supportées.

Variations de poids :

10 décembre 1924, lors de l'inoculation	310 gr.
24 » » avant le traitement	. 410 »
13 janvier 1925, après 5 injections	. . 475 »
14 février » » 12 » . .	530 »

11 mars 1925, après 19 injections : . . . 595 gr.

23 mars » » 23 » . . . 630 »

14 avril » » 33 » . . . 620 »

Dès lors, n'est plus traité.

Sacrifié le 22 juillet 1925.

Autopsie :

Pas de tuméfaction ganglionnaire.

Foie, rate, reins : normaux.

Poumons ; taches blanchâtres, irrégulières, mal délimitées, assez uniformément réparties sur les deux poumons.

Examen microscopique :

Reins : hyperémie marquée de l'écorce et des pyramides.

Foie : dégénérescence graisseuse à la périphérie des granules.

Poumons : tantôt sous la plèvre, tantôt en plein parenchyme, amas lymphocytaires arrondis et de taille variable. Dans une autre coupe : sous la plèvre, un tubercule net, formé de cellules épithéloïdes à noyaux clairs, au milieu desquelles 2 à 3 cellules géantes du type de Langhans ; à la périphérie de ce tubercule, infiltration lymphocytaire.

Cobaye 3. ♂. Reçoit du 24 décembre 1924 au 4 avril 1925, tous les trois jours en moyenne, une injection sous-cutanée de $\frac{3}{10}$ cm³ de bismuthoïdol. Au total : 29 injections = 8 cm³ 7 bismuthoïdol (= 0,0348 Bi.) Injections bien supportées.

Variations de poids :

10 décembre 1924, lors de l'inoculation . 320 gr.

24 » » avant le traitement . . 410 »

13 janvier 1925, après 5 injections . . . 505 »

14 février » » 12 » . . . 575 »

11 mars » » 19 » . . . 630 »

23 » » » 23 » . . . 710 »

2 avril » » 27 » . . . 670 »

Mort le 6 avril.

Autopsie :

Pas de tuméfaction ganglionnaire.

Grand épiploon sans modification.

Rate, foie, reins, poumons : normaux.

Examen microscopique :

Foie, rate, reins, poumons : pas traces d'une altération quelconque.

Témoins :

Variations de poids :

10 décembre 1924	N ^o 1, 330 gr.	N ^o 2, 325 gr.
24 » »	. . . 425 »	» 410 »
13 janvier 1925	. . . 500 »	» 485 »
14 février »	. . . 495 »	» 515 »
11 mars »	. . . 490 »	» 570 »
23 » »	. . . 565 »	» 645 »
14 avril »	. . . 610 »	» 675 »
10 juillet »	. . . 510 »	» 530 »

Sacrifiés le 11 juillet 1925.

Autopsies :

TÉMOIN 1. — Ganglions inguinaux : légèrement tuméfiés des 2 côtés.

Ganglions mésentériques : non tuméfiés.

Reins, rate, foie, poumons : normaux.

A l'examen microscopique : pas d'altération quelconque des différents organes.

TÉMOIN 2. — Ganglions inguinaux : non tuméfiés.

Ganglions mésentériques : 1 ganglion de la grosseur d'un grain de mil, non caséifié.

Reins, rate, foie, poumons : normaux.

Examen microscopique :

Forte hyperémie du foie et des poumons. Infiltration lymphocytaire autour des bronches.

Là encore, la tuberculisation de nos animaux — faite avec la même culture employée dans la 1^{re} série — se montre

peu efficace : tous les cobayes — sauf un, qui ne présenta d'ailleurs pas de signes d'infection tuberculeuse, — ont une survie de 7 mois environ à l'inoculation.

TROISIÈME SÉRIE

5 cobayes sont inoculés le 10 décembre 1924 avec $\frac{2}{10}$ cm³ d'une émulsion de culture de tuberculose humaine, en injection *intrapulmonaire*.

Le 24 du même mois : début du traitement, consistant en injections intracardiaques de bismuthoïdol, faites tous les trois jours en moyenne. Un cobaye (cob. N° 1) mourut accidentellement à la 1^{re} piqûre : déchirure de l'oreillette gauche. L'autopsie révéla une pleurésie fibreuse localisée du poumon gauche et une infiltration non spécifique du poumon droit (poumon inoculé) avec, vers le hile, quelques petits foyers jaunâtres disséminés dans le parenchyme pulmonaire. Les frottis de ces foyers ne présentant pas de bacille de Koch, les 4 cobayes survivants furent réinoculés le 8 janvier 1925 de la même manière, mais avec une culture de tuberculose humaine virulente, datant d'un mois.

Cobaye No 2. ♂. Reçoit du 30 décembre 1924 au 11 avril 1925, 31 injections intracardiaques bismuthoïdol
Total : 6,2 cm³ = 0,0248 Bi. Injections bien supportées.

Variations de poids :

30 décembre 1923		525 gr.
8 janvier 1925, lors de la réinoculation		545 »
23 »	» après 5 injections	. . 560 »
14 février	» » 10 »	. . 630 »
11 mars	» » 17 »	. . 700 »
14 avril	» » 29 »	. . 760 »

Arrêt du traitement dès le 16 avril.

Sacrifié le 23 juillet 1925.

Autopsie :

Ganglions inguinaux : légèrement tuméfiés des deux côtés.

Cavité péritonéale : renferme 4—5 cm³ liquide rosé, limpide.

Foie, rate, reins : pas d'altération notable.

Poumons : les lobes inférieurs présentent 3—4 petites taches blanchâtres de la taille d'une grosse tête d'épingle à un grain de poivre. Entre les deux lobes supérieurs et entourant la trachée, une grosse masse ganglionnaire cartilagineuse, du volume d'un noyau d'abricot ; à la coupe pas de zone de ramollissement.

Examen microscopique :

Poumons : en plusieurs endroits, près de la plèvre viscérale, amas arrondis consistant en cellules épithéloïdes mêlées à de très nombreux lymphocytes.

Pas de cellules géantes dans la plupart des coupes. En un seul point d'une préparation : foyer d'infiltration composé de cellules épithéloïdes, de lymphocytes et de cellules géantes, le plus souvent du type de Langhans. B. K. +.

Masse ganglionnaire : farcie de tubercules avec, à plusieurs endroits, début de caséification. B. K. +.

Foie : dans une préparation, une cellule géante du type de Langhans entourée de cellules épithéloïdes.

Cobaye No 3. ♂. Reçoit du 10 janvier au 11 avril 1925, 28 injections intracardiaques de bismuthoïdol. Total : 5 cm³ 6 = 0.0224 Bi. Injections bien supportées.

Variations de poids :

10 décembre 1924.						425 gr.
13 janvier 1925	après réinocul.	et	1 injection			575 »
4 février	»	»	»	5	»	670 »
24	»	»	»	13	»	680 »
11 mars	»	»	»	20	»	720 »

L'animal meurt accidentellement, quelques minutes après la 28^{me} injections, le 11 avril.

Le bulletin d'autopsie, faite en notre absence, ne donne malheureusement aucun détail : en voici la teneur toute laconique : « pas de signes de tuberculose ».

Témoins.

Les deux cobayes témoins, inoculés le 10 décembre 1924 et réinoculés le 8 janvier 1925, présentent les variations de poids suivantes :

10 décembre 1924,	N° 1,	410 gr.	N° 2,	405 gr.
13 janvier 1925,	»	540 »	»	520 »
4 février	»	520 »	»	500 »
24 »	»	530 »	»	445 »
11 mars	»	600 »	»	530 »
14 avril	»	660 »	»	550 »

Tous deux sont sacrifiés le 22 juillet 1925.

Autopsies :

TÉMOIN N° 1. — Ganglions inguinaux : non tuméfiés.

Cavité péritonéale : renferme 2 cm³ liquide limpide.

Foie, rate, reins : rien de particulier.

Poumons : traînées fibreuses sur les lobes inférieurs.

Examen microscopique :

Poumons : amas lymphocytaires arrondis sur les deux poumons. Pas de cellules géantes. Aucune altération nette en faveur de la tuberculose.

Foie, rate, reins : rien de particulier.

TÉMOIN N° 2. — Ganglions inguinaux : non tuméfiés.

Cavité péritoniale : Contient 5 — 6 cm³ liquide rosé, limpide.

Poumons : lobe moyen du poumon droit présente 5 granulations gris-blanchâtres de la taille d'une tête d'épingle. Sur le lobe inférieur du poumon gauche, 3 granulations de même aspect.

Examen microscopique :

Poumons : infiltrations lymphocytaires, tantôt nodulaires, tantôt diffuses. Pas de cellules géantes.

Pas de signes de tuberculose.

De ces 5 cobayes, 2 traités meurent accidentellement, l'un au début, l'autre à la fin du traitement, ne présentant pas de signes de tuberculose. Mais les deux témoins, sacrifiés plus de 7 mois après leur tuberculisation, n'en présentent pas davantage ! Le seul cobaye vraiment tuberculisé (cob. N° 2) présente une tuberculose à tendance ganglionnaire, relativement discrète, puisqu'il survit 7 mois à l'infection.

Malgré ces résultats fort peu probants au point de vue expérimental, il est cependant permis de constater 2 faits :

1° La parfaite tolérance du cobaye vis-à-vis du bismuth-oïdol.

2° Les augmentations de poids plus marquées chez les cobayes traités (360 gr., 295 gr.) que chez les non traités (250 gr., 245 gr.) ; ce qui laisserait supposer, en définitive une action bienfaisante du médicament sur l'état général d'animaux tuberculeux.

QUATRIÈME SÉRIE

6 cobayes, dont $\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ traités par injections intracardiaques} \\ \text{de Bismuthion,} \\ 3 \text{ témoins,} \end{array} \right.$

sont inoculés le 4 mars 1925 avec $\frac{3}{10}$ cm³ d'une culture récente de tuberculose humaine (la même qui fut employée dans la série III), sous la *péritoine*.

Cobaye No 1. ♂. Reçoit du 11 mars au 18 avril 1925, tous les trois jours en moyenne, une injection intracardiaque

de $\frac{2}{10}$ cm³ de Bismuthion. Total : 16 injections, bien supportées.

Variations de poids :

4 mars	545 gr.
23 » après 4 injections . . .	465 »
2 avril » 8 » . . .	465 »
14 » » 13 » . . .	440 »

Meurt le 19 avril.

Autopsie :

Ganglions inguinaux : tuméfiés des 2 côtés.

Ganglions mésentériques : tuméfiés des 2 côtés.

Reins, rate : rien de particulier.

Foie : tubercules sous-miliaires à la surface et à la coupe.

Poumons : tubercules (tête d'épingle) disséminés sur les deux poumons. Ganglions du hile tuméfiés.

Examen microscopique :

Ganglions inguinaux et rétropéritonéaux : profonde modification du tissu lymphatique, presque complètement détruit ; à la périphérie zone de tissu bourgeonnant dans lequel on peut encore reconnaître des cellules géantes du type de Langhans. Centre caséifié : B. K. +.

Rate : tubercules disséminés.

Foie : tubercules disséminés.

Poumons : quantité de petits tubercules avec, au centre, des cellules épithélioïdes.

Cobaye No 2. ♂. Reçoit du 11 mars au 11 avril, 3 injections intracardiaques Bismuthion.

Variations de poids :

4 mars	600 gr.
23 » après 4 injections . . .	710 »
2 » » 8 »	825 »

Meurt le 13 avril.

Pas d'autopsie.

Cobaye No 3. ♂. Reçoit du 11 mars au 11 avril, 13 injections intracardiaques Bismuthion.

Variations de poids :

4 mars		760 gr.
23 »	après 4 injections	620 »
2 avril	» 8 »	605 »

Meurt le 13 avril.

Autopsie :

Ganglions inguinaux : tuméfiés.

Ganglions mésentériques : tuméfiés.

Rate : fortement augmentée de volume, présente deux infarctus au bord antérieur.

Foie : augmenté de volume, farci de nodules et de foyers jaunâtres sous-miliaires, par places confluent.

Ganglions rétro-sternaux : tuméfiés.

Dans le médiastin postérieur : amas de ganglions tuméfiés (pois), parfois caséifiés.

Poumons : farcis de nodules miliaires blanchâtres.

Témoins.

Des 3 cobayes témoins, deux seuls entrent en considération — un cobaye ayant disparu du fenil de façon inexplicquée.

TÉMOIN N° 2. — Variations de poids :

4 mars		650 gr.
23 »		650 »
2 avril		640 »

Meurt le 13 avril.

Autopsie :

Ganglions inguinaux : tuméfiés des deux côtés.

» rétrosternaux : non tuméfiés.

Rate : fortement augmentée de volume.

Foie : brun-foncé, avec quelques foyers sous-miliaires, jaunâtres.

Poumons : nodules sous-miliaires blanchâtres, disséminés, surtout dans les lobes supérieurs.

Reins : très hyperémiés.

Examen microscopique :

Poumons : farcis d'amas de cellules lymphocytaires, épi-thélioïdes, et de cellules géantes du type Langhans. Parfois, le centre de ces foyers est caséifié. B. K. +.

TÉMOIN N° 3. — Variations de poids :

4 mars		570 gr.
23 »		555 »
2 avril		560 »
14 »		550 »

Meurt au début de juin 1925.

Autopsie et examen microscopique :

Ganglions inguinaux tuméfiés des deux côtés. Au microscope, les poumons, la rate et le foie présentent une forte dissémination de tubercules.

Aucun résultat probant : les animaux meurent de tuberculose avérée, dans les termes normaux, sans que le traitement ait en quoi que ce soit modifié l'évolution de l'infection tuberculeuse.

CONCLUSIONS

Tout en reconnaissant les lacunes que présente cette expérimentation (virulence non contrôlée de la culture employée dans les séries I et II, examens parfois incomplets des pièces, nombre trop restreint d'animaux traités et d'animaux témoins), nous pouvons cependant formuler les constatations suivantes :

1^o Le bismuthoïdol est très bien toléré en injections intracardiaques comme en injections sous-cutanées.

2^o Le bismuthoïdol ne paraît pas, aux doses où nous l'avons employé, exercer une action quelconque sur l'évolution de l'affection.

3^o Le bismuthion, bien toléré, n'ayant été employé que dans une seule série, ne peut donner lieu à une appréciation ferme.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALZER. — C. R. de la Soc. de Biologie, juillet 1889. T. 41, p. 537. — *Paris médical* 1922, N° 12, p. 81.
2. R. SAZERAC et C. LEVADITI. — Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du Nagana. — In C. R. de l'Acad. des Sc. 1921. T. 172, p. 1391.
3. A. Eug. ROBERT et B. SAUTON. — Action du bismuth sur la spirillose des poules. — In Ann. de l'Inst. Pasteur, juin 1916. N° 6. T. 30, p. 261.
4. C. LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. — Masson & Cie, 1924.
5. B. SAUTON. — Action comparée du bismuth et de quelques antiseptiques sur le bacille tuberculeux. — In C. R. de la Soc. de Biologie, janvier 1914. T. 76, p. 66.
6. B. SAUTON. — Sur la nutrition minérale du bacille tuberculeux. — In C. R. de l'Acad. des Sc., octobre 1912. T. 155, p. 850.
7. B. SAUTON. — Sur l'action antiseptique de l'or et de l'argent. — In C. R. de la Soc. de Biologie, juin 1913. T. 74, p. 1268.
8. D. GOURFEIN. — La réaction de Besredka, la radiographie et la radioscopie du thorax dans le diagnostic de la nature tuberculeuse des affections oculaires. — In *Revue générale d'Ophthalmologie*, mai 1922, p. 193.
9. D. GOURFEIN. — De la chimiothérapie de la tuberculose oculaire par les sels de bismuth. (Recherches cliniques et expérimentales). — In *Revue générale d'Ophthalmologie*, janvier 1925. T. XXXIX.

